



TITLE:

<研究報告>結核の病竈反應に關する研究(〔第3部〕化學療法部(其1)「ツベルクリン」反應に關する研究)

AUTHOR(S):

前川, 暢夫

CITATION:

前川, 暢夫. <研究報告>結核の病竈反應に關する研究(〔第3部〕化學療法部(其1)「ツベルクリン」反應に關する研究). 京都大學結核研究所年報 1950, 1: 32-36

ISSUE DATE:

1950-03-31

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/50922>

RIGHT:

次に両「ツ」蛋白体の等量即ち各 0.00025 mg 宛を使用した際の BCG 陽轉者と思われる者の人型菌「ツ」反應の発赤の大きさを調査したのが第 11 表である。本表によつて BCG 陽轉者の大部分は所謂弱陽轉者なるも尙少数に於て比較的強陽轉を示す者も存在することが分る。又 BCG 接種者にして自然感染者と思われる者の人型菌「ツ」蛋白体による発赤の大きさを調査せるものが第 12 表である。

第 11 表

発 赤	実 数	%
0~9mm	102	61.8%
10~19mm	59	35.8%
20~29mm	2	1.2%
30mm →	2	1.2%

第 12 表

発 赤	実 数	%
10~19mm	37	56.1%
20~29mm	9	13.6%
30mm →	20	30.3%

本表によつて自然感染者の中過半数は 10~19mm の比較的弱陽轉者なる事が明かとなつた。以上の成績よりして BCG 陽轉者と自然感染による陽轉者との鑑別基点を従來の如く発赤の大きさ、硬結、二重発赤形成等の所謂強陽轉を以て自然感染者と見做すのは甚だ誤差の大なる方法と云わざるを得ない。

結核の病竈反應に關する研究

前 川 暢 夫

結核罹患個体に対して、外から加へた諸種の侵襲の影響を、生体の病竈其者の上で直接觀察しようとしたのが本研究の主旨である。而も出來得る限り少い資材でよりの確に、より簡単に証明せんとし、それには先づ生体で而も余り多くの時間を要せず或程度組織の微細な変化をも認め得るものでありたいと言ふ考から、対象として実験的前眼部結核症を選んだのである。

文献に依れば 1931 年 Samojloff は実験的片側前眼部結核症を有する家兎に就いて各濃度の旧「ツ」稀釈液 0.1cc を皮下に注射して、著明な眼内圧の下降と体温（直腸内溫度）の上昇を認めた事を報告して居る。

我々の実験の手技及び觀察の方法は凡そ次の如くである。

実験動物としては成熟せる健康な家兎を用ひ、予め Römer 氏反應陰性なる事を確かめた後、有毒性人型結核菌浮游液 0.1cc（菌量 0.01mg）を背側皮下に感作接種し 3 週間後再び Römer 氏反應を試み陽轉を認めた後に、家兎の右眼前房内に結核菌再接種を行ふ。使用菌株はすべて本研究所に於て継代培養せるフランクフルト株である。前房内結核菌接種には、家兎を固定台に固定し、右眼に 0.3% ナルカイン液を数滴点眼して局所麻酔を行ひ、開瞼器を装着する。別に型の如く調製せる結核菌浮游液（含有菌量 1cc 中 0.01mg）を「ツベルクリン」用注射器中に吸引し置き之を更に他の同型滅菌「ツ」用注射器と並列固定し 2 本の注射針間隔を 5mm 以内となる如くせるものを用ひ、眼球固定用攝子を用ひて眼球を固定せる後、靜に前房を角膜縁部に近い位置にて成る可く眼瞼に直角の方向に穿刺し、先づ中空の滅菌「ツ」注射筒内に前房水を正確に 0.1cc 吸引し次いで結核菌浮游液を予め吸引し置きたる注射筒より徐々に 0.1cc（菌量 0.001mg）の菌浮游液を注入する。注入を終れば直ちに注射針を拔去し

生理的食塩水に浸せる脱脂綿を穿刺部に当てつゝ、開瞼器を脱し家兎を固定せるまゝ、暗所に移し前房内接種を終るのであるが、尙、前房穿刺の前後に於て手早く Schiötz 氏眼圧計による眼内圧測定を行つて眼内圧に大きな変動を來さぬ事を確かめて置く。上述の如き手技に依つて前房内に正確に 0.001mg の結核菌接種を行ひ得る。

觀察は普通の眼科的検査法により、特に前房の状態に注して行ひ、細隙燈検査法を併せて行ひ比較的精細な所見を得た。又 Schiötz 氏眼圧計により眼内圧を計測し、直腸溫を測定して全身反應を判定する資料とした。眼圧を測定する際は暗室に於て常に一樣の照明の下に出来るだけ無用の刺激を避け、家兎を靜に固定して 0.3% ナルカイン液点眼、開瞼器装着の下に Schiötz 氏眼圧計を用ひ、角膜中央の位置で眼圧計を眼軸に平行せしめて而も鉛直方向を保つ如く家兎の体位を交換し 5.0g 及び 7.5g の錘を用ひて各 2 回の計測を行ひ平均値を以て其の時の眼圧とし眼圧計附屬の表に依つて水銀柱の圧力に換算する。

前房内接種後 4~5 日頃より次第に、接種眼の球結膜に充血を來し、流淚、眼脂増加等の刺激症狀を伴つて定型的な角膜周擁充血の像を示し、前房穿刺部位に近い角膜縁より求心性に新生された毛細血管網が侵入して行く状態が觀察され、同時にかすかな角膜濁濁及び穿刺創の癢痕化、角膜縁部の褐色色素沈著による色素環形成、虹彩腹部に於ける滲出性變化に伴ふ虹彩紋理の不整等が認められ、次いで多く虹彩の瞳孔縁に所謂軟性結節と言はれる芥子粒大の結節が見られる様になり、時には前房水中に種々の形の（角膜裏面）沈著物が見出される。此の様にして招來された実験的前眼部結核症は結核菌接種後約 3 週にして略固定せられた病像を呈し急激な病狀の變化を示す事なく、徐々に進展し乍らも略安定せる状態を以て爾後約半年間は我々の目的とする觀察に耐え得るのである。

尙、他側の非接種眼には此の時期を通じて何等の認む可き變化を生じない。

我々は斯かる病變の略安定せる時期に於ける実験家兎に種々の侵襲を試み、病竈の示す態度を生きて居る儘に觀察したのであるが、我々が得た実験成績を述べるに先立つて二、三の生理的知見を補足すれば次の如くである。

健康な正常家兎の直腸計測による体温は個体により多少の異同はあるが、略 $38^{\circ}3 \sim 38^{\circ}7C$ の間にあるものが大多数で $39^{\circ}C$ を越すもの、或は $38^{\circ}C$ 以下のものは極めて少く、日差及び季節的動搖も概ね $0^{\circ}5C$ を越えない。この事は前房内結核菌接種後に漸次進展する前眼部結核症の経過中にも同様であつて、唯全体として平均体温が稍上昇するかと思はれる程度である。又 Schiötz 氏眼圧計を用ひて測定せる健康家兎の眼圧は水銀柱に換算して 22mm~26mmHg の範囲にあつて殆ど動搖なく略一定の値を示して居る。実験的前眼部結核症の経過中には眼圧は極めて徐々にではあるが下降の傾向を示し、前房内結核菌接種後、4ヶ月間自然の経過に委せた家兎の眼圧は 15.0~18.0mmHg を示すに至る。然し連日の眼圧計測に於て 3mmHg 以上の差を認める事はない。

我々が得た実験成績を概括すれば次の如くである。

1) 旧「ツ」による病竈反應。

上述の如き実験的家兎の皮下に傳研製旧「ツ」の各種稀釈濃度のもの 0.1cc を注射して其の病竈に及ぼす影響を觀察したのであるが、旧「ツ」に対する病竈の反應は常に略一樣であつて、例へば 100 倍旧「ツ」液（以下旧「ツ」はすべて傳研製のものを用ふ）0.1cc を実験家兎の皮下に注射せる際には急激な体温の上昇、眼圧の降下、及び角膜病竈に新生せられた毛細血管網の充盈拡張が特徴的に見られる。尙細隙燈検査によれば角膜新生毛細血管の状態を明細に觀察する事を得、同時に新生毛細血管の大部分が角膜深層に存在する事を認めた。此の際我々が計測した体温の上昇は平均 $0^{\circ}8C$ 、眼圧降下は平均 7.0mmHg であつた。我々は 6 頭の家兎に就いて同様の觀察を病變の各時期に於て試みた結

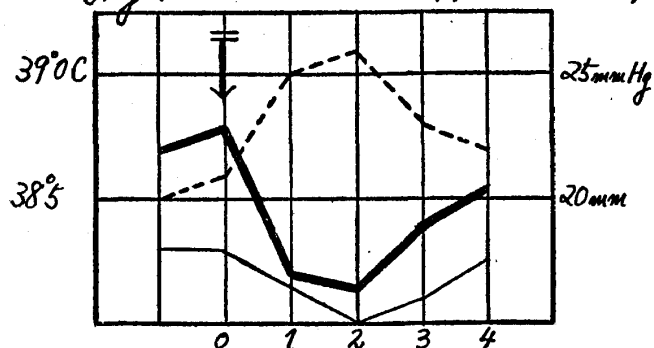
果、前眼部結核症に於て旧「ツ」の病竈反應は病變の各時期を通じて常に略一定して居る事を認めた。

次に、病竈反應を惹起せしめる最少旧「ツ」量、即ち旧「ツ」の最大稀釈度を決定せんとして我々は100倍より10,000倍に至る各種稀釈濃度の旧「ツ」0.1ccを各量2頭宛実験家兎の皮下に注射して其の反應を観察した結果、確實に上述の如き定型的な反應の認められる最少旧「ツ」量は1,000倍0.1ccである事を知り得た。即ち旧「ツ」の病竈反應惹起量の限界は1,000倍、0.1ccである (Fig. 1)。同時に旧「ツ」皮下注射後、2時間毎に眼圧及び体温の測定と病竈の觀察とを行つた実験より、眼圧、体温は共に注射6時間後より動搖を來して居り次第に其の度を増して凡そ48時間後に最高に達し以後漸次に消褪して96~120時間後に略注射前の状態に回復する事を実験的に知つた。従つて我々は Samojloff が指摘して居る病竈反應の第一相 (Erste Phase d. Herdreaktion) なる眼圧上昇期を認める事は出来なかつた (Fig. 5)。

2) 各種の異種蛋白による実験。

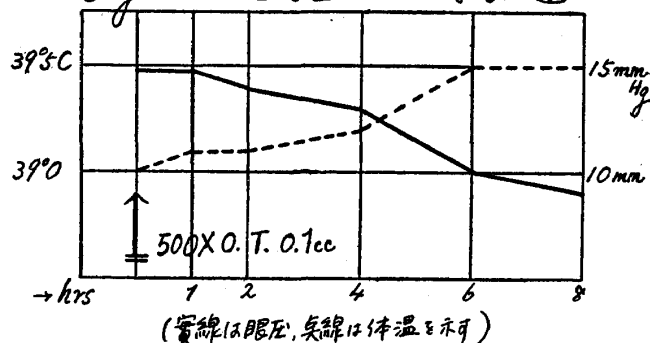
人血清、牛乳、卵白「アルブミン」等に就いて其の各量を我々の実験家兎に注射して觀察した所、僅かに体温の不定な上昇を認めるのみで、病竈部の所見及び眼圧には何等の影響を認めない。即ち異種蛋白の注射によつては病竈反應を惹起する事はなかつた。

Fig. 1. 旧「ツ」ベルクリン (1,000×0.1cc)



太実線は眼壓、點線は体温。
細実線は2,000×, 0.1ccの眼壓。

Fig. 5. 旧「ツ」病竈反應の時間的経過



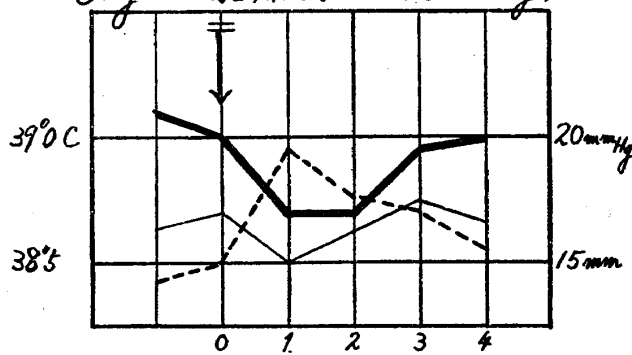
(實線は眼壓、点線は体温を示す)

3) 結核死菌による病竈反應。

従來、結核の化学療法に於て体内の結核菌を死滅せしめた場合に死菌から「ツベルクリン」が大量に且つ急速に生産せられて、それに依つて結核病竈に好ましからぬ病竈反應を惹起しはしないかと言ふ考がよく述べられてゐる。果して結核菌を死滅せしめた場合どの程度に「ツ」様物質が生産されるものか、これを病竈反應に依つて窺はうとして次の如き実験を試みた。即ち弱毒性人型結核菌 (青山B株) を100°C 30分間濕熱にて滅菌操作せる後、型の如き手技に依り菌浮游液を作製せるものを用ひ、各種死菌量を実験家兎の皮下に注射し我々の方法に依つて其の病竈に及ぼす影響を観察したのであるが、此の加熱結核死菌の病竈反應限界量は凡そ7.5mgである事を認めた (Fig. 2)。又同様な実験を石炭酸を以て処理した結核死菌に就いて行つた結果、次の如き所見を得た。菌株は青山B株を用ひ0.5%の割合に石炭酸を加へた生理的食塩水を用ひて型の如く菌浮游液を作り、時々振盪しつゝ氷室内に1週間貯へたものを用ひて実験を行つた所、病竈反應の限界量は2.5~5.0mgの範囲にある如くであつて加熱結核死菌を用ひた場合の反應と比較すると石炭酸に処理した結菌死菌を用ひた方が病竈反應が稍強く現れる如くである (Fig. 3)。尙渡辺 (義) によれば結核菌の0.5%石炭酸に対する抵抗力は24時間と言はれ、我々が氷室に1週間保存した浮游液に就いて行つた培養検査の成績は陰性であつた。

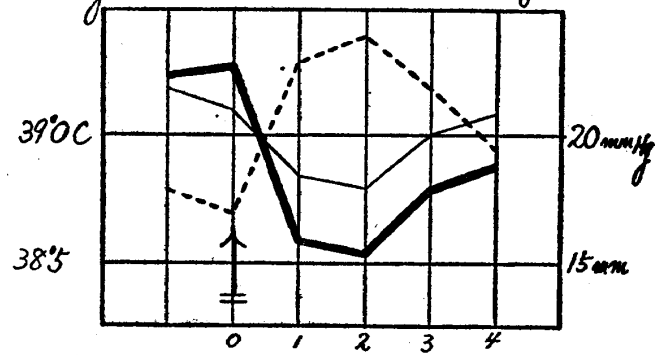
従つて本実験の如き大量の結核菌が急速に死滅した場合には結核病竈に或る程度の病竈反應を惹起するかも知れない事は類推してよからうと思はれる。但し結核化学療法の実際に於て生体内の結核菌の斯くも大量が、斯くも急速に死滅せしめられるや否やは別問題であり、又病竈内の結核菌が死滅した場合に生じた「ツ」様物質が本実験の如く、健康組織に「ツ」様物質を注入したのと同様な條件で血液中に吸収されるや否やも亦自ら別問題である。

Fig. 2. 加熱結核死菌(7.5mg)



実線は眼壓，點線は体温。
細線は5.0mgの眼壓を示す。

Fig. 3. 石炭酸死滅結核菌(5.0mg)



実線は眼壓，點線は体温。
細線は2.5mgの眼壓を示す。

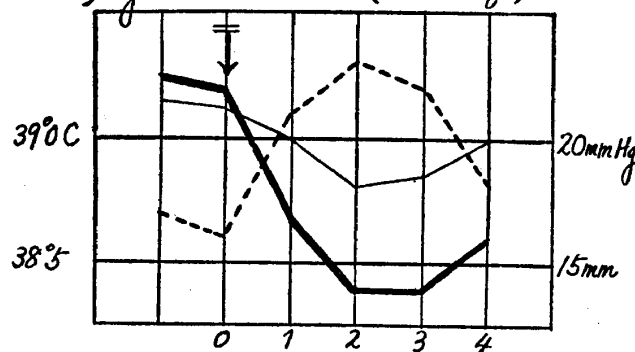
4) 結核生菌による病竈反應。

病理学者の Gräff が提唱し、臨床家の Redeker が引用した考として初感染の結果発生した結核病竈に対して外因性に再侵入した結核菌が「ツ」様の刺激を與へて之が悪化せしめると言ふ考、即ち所謂“endogen stimulierte exogene Reinfektion”なる想定が実験的に証明出来るか如何かを我々の方法を以て検討したのであるが其の実験成績はは次の如くである。

既に述べた如き條件に於て実験家兎の右眼に前眼部結核症を招來せしめた後、各量の有毒性人型結核生菌(フランクフルト株)浮游液の各量を皮下に注射して觀察した結果、此の場合の病竈反應限界量は略 0.05mg である事を知り得たのである (Fig. 4)。

又、生菌を用いた場合の病竈反應觀察中に注意を惹いた事は、旧「ツ」或は結核死菌等の場合と異なり、反應が稍遅れて發現し而も其の消褪が遷延する事であつて、通常48時間を最高とし96~120時間

Fig. 4. 結核生菌(0.05mg)



実線は眼壓，點線は体温。
細線は0.01mgの眼壓を示す。

後には反應狀態は消失するのであるが、結核生菌の示す病竈反應の場合には7~10日間の後に徐々に眼圧及び局所々見が実験前の状態に復する。

尙、爾後の継続的な觀察に於て、結核生菌を皮下に注射して病竈反應を觀察した家兎の前眼部結核症の経過は、然らざるものに比して何等特別な変化を示す事はなかつた。

此の実験の結果より見れば、人間の自然状態に於て氣道から吸入せられる程度の量の結核菌自体が病竈を作らずに「ツ」様反應により既存病竈を刺激悪化せしめる事は考へられないのである。

5) 更に、既述の如き我々の実験家兎に対して、体重当たり 80mg の沃度加里 (k1) を連日経口的に投與して其の病竈に及ぼす影響を觀察したが、2 週間の連続投與によつては何等の反應を認める事は出来なかつた。

以上、現在迄に我々が行つた実験の方法と成績の概略を述べたのであるが、我々は此の家兎の前眼部結核症を対象とし、細隙燈を用ひてする角膜の顯微鏡的觀察を行ふ実験方法を、結核化学療法の動物実験の一つの予備実験として利用し度いと考へて居り、目下その目的の爲に動物実験を進行せしめつゝある事を附記する。

肺結核患者喀痰中に於ける「ツ」様反應物質に関する研究

渡 邊 林 造

試験管内で結核菌が成長する際に、ツベルクリン (以下「ツ」と略称) が生産せられるのと同様に動物体内の結核病竈に於ても「ツ」が造られるであらう事は一應考へられる。此の方面の研究として結核患者の排泄物、分泌物、体液、組織中に於ける「ツ」反應物質の証明に関し先人の業績があるが或は其れが認められ、或は否定されて居る。其中喀痰に関して、芳賀氏が既に 1925 年に肺結核患者喀痰中「ツ」様物質の存在を実験的に証明し、次で小林氏が追試の結果之れを認めると共に其の実験方法の一部を改良して居るが何れも皮内反應を以て該物質証明の目標として居る。而して両氏は此の実験は活動性肺結核の診断換言すれば病竈破壊程度を知る上に價值ありと結論して居る。其後此の研究には追試者が見受けられない。著者は先づ肺結核患者喀痰中「ツ」様反應物質存否の証明に以下述べる一新方法即ち皮内反應の他に病竈反應を以て再検討を試みた。最初に小林氏の方法を追試したがアセトンの大量を必要とする缺点とアセトンにより特異性蛋白体の幾分かが消失すると言ふ不都合があるので、キヌスター及マツシユマン等の実験の一部を参考として、非特異性蛋白体を可及的除去する爲 1% の割合に氷醋酸を加へる様にした。操作を最初から述べると新鮮なる肺結核患者喀痰に同量の 1% 「グリセリン」を加へ、振盪混和し、1 晝夜室温に放置後 85.0°C 1 時間加熱滅菌し、餾水を加へ使用喀痰量の 0 倍量となし、ザイツ濾過器にて濾過し、次に濾液を重湯煎上で種々なる濃度に濃縮し、之れに 1% の割合に氷醋酸を加へ、1 晝夜室温に放置後遠心沈澱したる後、適宜アルカリを加へて pH を修正し、最後に蒸氣滅菌を行ふ。斯くして得た濾液を被檢者に マンツー氏反應と同様式に接種し 48 時間後に判定した。判定基準は マンツー氏反應に準ずる。一方之れと同時に教室の同僚前川の方法即ち家兎の病竈反應を試みたのである。病竈反應觀察の基礎としては数字の出る眼圧測定に最も重点を置き、然も之れの確実なる結果を得る爲めに、予め実験前に少くとも 3 乃至 5 日間眼圧測定を行ひ不安定なるもの及水銀柱にて 10mm 以下の眼圧を示す家兎は除外したのである。